

**ANTIBIOTIKA-TITER-BESTIMMUNGEN
IM PROSTATA-EXPRIMAT**

Reinhold Schwab

1974

Aus der Urologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Schmiedt

ANTIBIOTIKA-TITER-BESTIMMUNGEN

IM PROSTATA-EXPRIMAT

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfasst und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

REINHOLD SCHWAB

aus München

München

1974



Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.med. A. Hofstetter

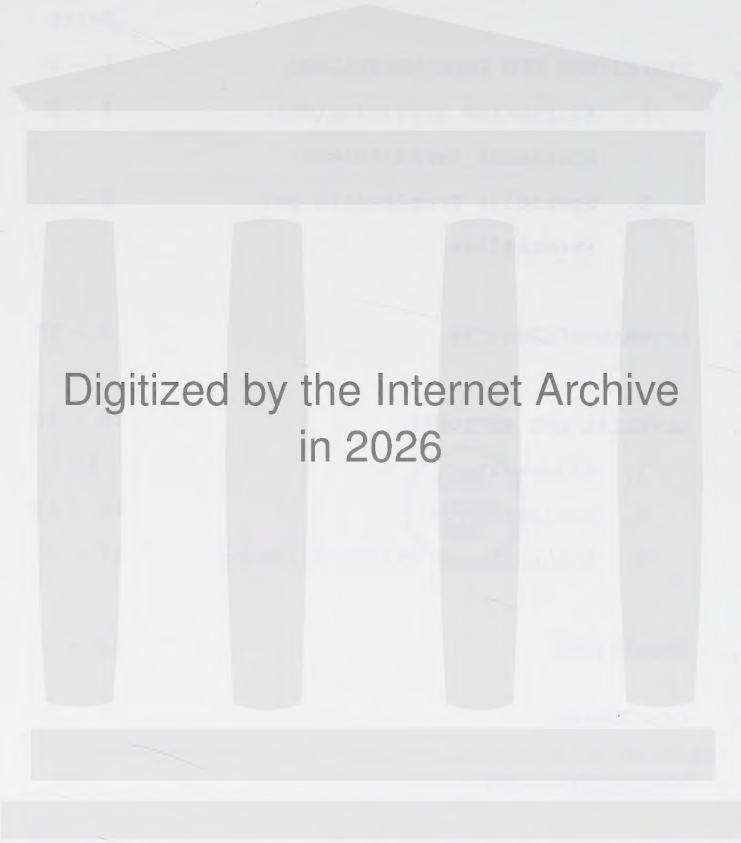
Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.1974

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1 - 7
1. Allgemeine physiologisch- chemische Verhältnisse	1 - 2
2. Spezielle Problematik bei Prostatitis	2 - 7
B. LITERATURÜBERSICHT	8 - 13
C. MATERIAL UND METHODIK	14 - 18
1. Allgemeines	14
2. Medikation	15 - 16
3. Methodik der Titerbestimmung	17 - 18
D. ERGEBNISSE	19 - 36
E. DISKUSSION	37 - 42
F. ZUSAMMENFASSUNG	43
G. SCHRIFTTUM	44 - 46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.) Allgemeine physiologisch-chemische Verhältnisse

Grundlage aller Diffusionsprozesse an biologischen Membranen bildet ein sich jedem Elektrolytverhältnis anpassendes Diffusionsgleichgewicht. Wenn spezifische aktive Transportmechanismen fehlen, bestimmen Diffusion und Konzentration einer Substanz folgende Faktoren: Lipoidlöslichkeit, Ausmaß der Ionisation im Plasma (pK_a), Proteinbindungsvermögen, pH -Gradient an der Membran, Größe von Molekülradius und -gestalt bei vorhandener Wasserlöslichkeit. Im letzteren Falle können nur kleine Moleküle auf Grund der freien Wasserdiffusion biologische Membranen durchdringen. (11).

Die meisten klinisch im Gebrauch befindlichen Antibiotika sind lipoidunlösliche schwache Säuren oder Basen. Entsprechend dem jeweiligen pH -Wert ist ihr Dissoziationsgrad im Plasma und Körpersekret abhängig von der Dissoziationskonstanten.

Die HENDERSON - HASSELBALCH'sche Gleichung bringt das Verhältnis der Konzentrationen von Elektrolyten auf beiden Seiten biologischer Membranen folgendermaßen zum Ausdruck:

"non ionic-diffusion" und "ion-trapping".

2.) Spezielle Problematik bei chronischen Entzündungen der Prostata

Eine besondere Problematik bieten chronische Infektionen der Prostata wegen der physikalisch-chemischen Verhältnisse des Membransystems und des histologischen Aufbaus der Prostata.

Dabei ergibt sich nach JACOBS (3) für die Menge der antimikrobiellen Gesamtsubstanz (ionisiert + nicht ionisiert) im Prostatasekret bzw. Plasma

$$\begin{aligned} \text{bei schwacher Säure} &: \frac{K_{PS}}{K_P} = \frac{1 + 10^{(6.6 - pKa)}}{1 + 10^{(7.4 - pKa)}} \quad \text{und} \\ \text{bei schwacher Base} &: \frac{K_{PS}}{K_P} = \frac{1 + 10^{(pKa - 6.6)}}{1 + 10^{(pKa - 7.4)}} \end{aligned}$$

Anmerkung 1 :

K_{PS} = Gesamtkonzentration der Substanz im Prostatasekret

K_P = Gesamtkonzentration der Substanz im Plasma

pKa = neg. Logarithmus der Dissoziationskonstante

6.6 = neg. Logarithmus der H^+ -Ionen-Konzentration
im Prostatasekret

7.4 = neg. Logarithmus der H^+ -Ionen-Konzentration
im Plasma.

Bei Einsetzen der pKa-Werte verschiedener Säuren und Basen in vorstehende Gleichungen erkennt man, daß nur schwache Basen im Prostatasekret konzentriert werden können ($\frac{K_{PS}}{K_P} > 1$), während schwache Säuren unterhalb des Plasmaiters zu liegen kommen oder ihn im Höchstfall erreichen ($\frac{K_{PS}}{K_P} < 1$).

Für die pharmakokinetischen und somit antibakteriellen Eigenschaften eines Antibiotikums, das über die Prostata ausgeschieden werden soll, spielt seine Lipoidlöslichkeit eine entscheidende Rolle (Tab. 1). Hierbei ist zu bedenken, daß nur die nichtionisierte Fraktion Lipoidmembranen zu durchdringen vermag ("non-ionic-diffusion").

Bei Fehlen eines pH-Gradienten entlang der biologischen Membran bestimmt dann der Ionisationsgrad, ausgedrückt durch den pKa, und das dadurch bedingte Proteinbindungsvermögen im Plasma direkt die zur Diffusion anfallende Fraktion.

Das "Ion-trapping" ist abhängig vom pH-Gradienten am Prostataepithel, der normalerweise 7.4/6.6 (6) beträgt.

Hierbei ist zu beachten, daß eine Säure im Plasma 10mal mehr Moleküle in die ionisierte Form dissoziiert, als dies im Prostatasekret möglich ist.

Daraus folgt, daß ionisierte Moleküle auf der Plasma-seite der Membran gehalten werden. Bei gleichstarker nichtionisierter Fraktion erscheint dort die Gesamtsubstanz in vielfach höherer Konzentration, während der Prostatatiter begrenzt bleibt.

Bei Basen dagegen erfolgt "ion-trapping" im relativ sauren Milieu des Prostatasekretes (12) .

Diffusionsbegrenzend wirkt schließlich, wie bereits erwähnt, der relativ geringe pH-Gradient an Prostatamembranen von 7.4/6.6 (minimal im Vergleich Plasma/Magenschleimhaut: 7.4/1, wo schwache Basen Konzentrationsunterschiede von 10^6 erreichen!) (9).

	pKa	Fettlöslichkeit	% Ionisation im Plasma
Ampicillin	2.53	-	-
Penicillin	2.73	-	-
Cephalotin	2.5	-	-
Kanamycin	7.2	-	-
Polymyxin	8.9	-	-
Nitrofurantoin	7.2	minimal	61
Oxytetracycline	3.5-9.2	mäßig	-
Minocyclin	7.8-9.5	gut-sehr gut	-
Doxycyclin	7.5	gut	-
Nalidixinsäure	6.0	gut	96
Oleandomycin	8.5	sehr gut	92
Erythromycin	8.8	sehr gut	96

Tabelle 1

gibt einen Überblick über pKa, Fettlöslichkeit und Ionisationsgrad einiger gebräuchlicher Antibiotika (10).

Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, ist die Verteilung der Substanzen der oberen Spalte ohne aktiven Transportmechanismus ausschließlich auf den Extrazellulär-
raum beschränkt. Sie sind daher im Prostatasekret unter physiologischen Verhältnissen nicht nachweisbar (Ion-trapping auf Plasmaseite).

Die Nalidixinsäure ist zu 95 % an das Plasma gebunden und diffundiert daher nur in begrenztem Maße in das Prostatasekret.

Die Makrolide Oleandomycin und Erythromycin sind dagegen im Prostatasekret erwartungsgemäß in bedeutend höherer Konzentration als im Serum nachweisbar (Ion-trapping im Prostatasekret).

Auf Grund dieser theoretischen Überlegungen und der Tatsache, daß STAMEY bei Untersuchungen am Hund mit lipoidlöslichen Substanzen wie den Makroliden nachweisbare Prostatatiter erzielte, wollten wir die Ausscheidung einiger gebräuchlicher Antibiotika bzw. Chemotherapeutika in das Prostatasekret nach oraler Applikation überprüfen. Die hierbei im allgemeinen von uns verwendeten Substanzen erfüllen nämlich auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften die oben dargelegten Bedingungen nur zum Teil.

B. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

Der klinisch naheliegende Schluß, Bakterien seien im Prostataexprimat vor antimikrobiellen Substanzen geschützt, wurde von STAMEY (10) durch Untersuchungen am Hund gestützt.

Nach Abtrennung der Adnexe und Unterbindung der oberen Harnwege wurden gleichzeitig Plasma- und Prostatasekretproben nach intravenöser Antibiotikaverabreichung auf ihre antibiotischen Konzentrationen mittels eines Agarplattendiffusionsystems untersucht. Dabei ergab sich, daß selbst bei hohen Plasmakonzentrationen die meisten Antibiotika im Prostatasekret keine Aktivität zeigten, während bei den Makroliden E r y - t h r o m y c i n und O l e a n d o m y c i n zwei- bis dreimal höhere Titer als im Plasma nachgewiesen wurden.

Damit glaubte sich STAMEY in seiner Vermutung bestätigt, daß alle anderen von ihm getesteten Antibiotika das Prostata-Epithel nicht durchdringen können. (Tab. 2)

	<u>Plasma $\mu\text{g/ml}$</u>	<u>Prostatasekret $\mu\text{g/ml}$</u>
Ampicillin	54	0,2
Penicillin G	62	0,2
Cephalotin	63	0,4
Kanamycin	41	2,0
Oxytetracycline	10	2,0
Polymycin B	14	0,5
Nalidixinsäure	53	5,0
Erythromycin	16	38,0
Oleandomycin	12	39,0

Tabelle 2

zeigt die Untersuchungsergebnisse von STAMEY am Tiermodell, wobei die Plasmakonzentrationen der antibakteriell wirksamen Substanzen der Prostatasekretkonzentration gegenübergestellt werden.

Inzwischen haben mehrere amerikanische Forscher Konzentrationen antibiotischer Substanzen im Prostatasekret und Ejakulat beim Menschen untersucht.

So verabreichten BORSKI, PULASKI und KIMBROUGH (1) in einer 41 Fälle umfassenden Studie je 0,5 g von:

Penicillin, Bacitracin, Streptomycin, Chloramphenicol, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclinhydrochlorid intravenös, bzw. 0,5 g Erythromycin peroral.

Eine Stunde nach Applikation wurden Proben von Serum, Prostatasekret, Ejakulat und Prostataadenomgewebe untersucht. Hierbei fand sich Penicillin nur in spärlichen Konzentrationen im Prostataexprimat (0,039 E/ml) im Gegensatz zum Serum (1,25 E/ml).

Streptomycin und Chloramphenicol konnten im Exprimat nicht nachgewiesen werden. Dagegen lagen die Chloramphenicol-Titer im Ejakulat bei 1,25 µg/ml, bei einem Serumdurchschnittswert von 4 µg/ml.

C h l o r t e t r a c y c l i n , O x y t e t r a -
c y c l i n und T e t r a c y c l i n h y d r o -
c h l o r i d zeigten Durchschnittswerte von
0,45 $\mu\text{g/ml}$ im Prostatasekret, 3,9 $\mu\text{g/ml}$ im Ejakulat
und 7,0 $\mu\text{g/ml}$ im Serum.

E r y t h r o m y c i n fand sich stets im Prostata-
sekret wie auch im Ejakulat bei allen 15 Patienten.
Die Prostata- (Mittelwert: 0,35 $\mu\text{g/ml}$) bzw. Ejakulat-
konzentrationen (0,19 $\mu\text{g/ml}$) waren relativ hoch im
Vergleich zum Serumdurchschnitt (1 $\mu\text{g/ml}$).

SCHATTEN und PERSKY (8) berichten von C h l o r -
t e t r a c y c l i n - spiegeln.

Bei 4 Patienten betrug die Konzentration im Serum
jeweils 2 $\mu\text{g/ml}$, im Prostatasekret bei einem Patien-
ten 1 $\mu\text{g/ml}$, beim zweiten 1,25 $\mu\text{g/ml}$ und bei den bei-
den anderen 2 $\mu\text{g/ml}$.

SOANES gibt den doppelten S u l f i s o x a z o l -
titer des Serumwertes von freiem Sulfonamid im Prosta-
taexprimat an.

Parallel zu diesen Untersuchungen testeten LEE, ARMSTRONG und COOK (5) 15 Antibiotika auf ihre Spiegel im Ejakulat junger gesunder Freiwilliger: Hierbei konnten sie feststellen, daß M e t h i - c i l l i n , N i t r o f u r a n t o i n und C e p h a l o t i n 2 - 10mal höhere Konzentrationen als im Serum aufweisen und bei A m p i - c i l l i n sowie N a l i d i x i n s ä u r e das Verhältnis Ejakulat/Serum während der Verabreichung von <1 auf > 1 zunahm. K a n a m y - c i n zeigte einen konstanten Ejakulatspiegel, während der Serumspiegel während der Medikation sank.

N o v o b i o c i n , T e t r a c y c l i n e , D e m e t h y l c h l o r t e t r a c y c l i n und O x y c i l l i n wiesen gleiche Serum- und Ejakulattiter auf.

Die Ejakulatkonzentration betrug bei C h l o r - a m p h e n i c o l , E r y t h r o m y c i n , S u l f i s o x a z o l , S u l f a m e t h o x y - p y r i d a z i n 20 % der Serumkonzentration.

C o l i s t i n zeigte anfangs schwankende Ejakulat-
titer. Nach dem 7. Behandlungstag waren sie jedoch
höher als die Serumtiter.

P e n i c i l l i n und T e t r a c y c l i n -
h y d r o c h l o r i d reicherten sich im Ejakulat
erst nach 2tägiger Medikation an.

C.

M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

1.) Allgemeines

In der Zeit von September 1971 bis November 1972 untersuchten wir 50 Männer mit chronisch rezidivierender Prostat-Urethritis im Alter zwischen 24 und 36 Jahren. Die Diagnose wurde durch Prostatabiopsie sowie Keimzahlbestimmungen im Prostata-exprimat verifiziert. Als subjektive Beschwerden wurden fast ausschließlich Brennen bei der Miktion, verbunden mit weißlichem Ausfluß, angegeben. Dazu kamen häufig Fieber, Pollakisurie und ein dumpfer, ziehender Schmerz im Bereich der Hoden, Leisten und des Dammes sowie über der Symphyse. In vier Fällen fand sich gleichzeitig eine Epididymitis.

Bei der rektalen Untersuchung tastete man in allen Fällen eine vergrößerte, weiche, kongestionierte und druckempfindliche Prostata.

2.) Medikation

Entsprechend dem Antibiotogramm wurden pro Substanz 10 Versuchspersonen getestet. Die Antibiotika sollten jeweils nach Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Hierbei handelte es sich um das Ampicillin DERIPEN^R (a), das Cephalosporinderivat ORACEF^R (b), das Oxytetracyclin MACOCYN^R (c), das Doxycyclin VIBRAMYCIN^R (d), sowie das Minocyclin KLINOMYCIN^R (e).

Während die beiden erstgenannten Substanzen nicht lipidlöslich sind und einen pK von 7,27, bzw. 6,3 aufweisen, besitzen die drei übrigen eine mäßige bis gute Lipidlöslichkeit bei einem pK von 7,4, 7,5 bzw. 8,0. Diese antibakteriell wirksamen Substanzen wurden peroral verabreicht, und zwar DERIPEN 2g/die, jeweils 0,5g in 6stündlichen Abständen, ORACEF 8g/die, jeweils 2g in 6stündlichen Abständen, MACOCYN 2g/die, jeweils in 6stündlichen Abständen, VIBRAMYCIN 0,2g/die, jeweils 0,1g in 12stündlichen Abständen und KLINOMYCIN 0,4g/die, jeweils 0,2 g in 12stündlichen Abständen.

Blutabnahme und Exprimatuntersuchungen fanden bei den drei zuerst aufgeführten Präparaten 1 bis 1 1/2 Stunden nach Antibiotikaeinnahme, im Falle von VIBRAMYCIN bzw. KLINOMYCIN nach 6 Stunden statt.

Nach Reinigung der Glans penis mit MERFEN-Tinktur und Prostatamassage wurde der erste Tropfen des Exprimates für die mikroskopischen Untersuchungen verwandt und der zweite auf ein geeichtes Filterpapierplättchen (f) gegeben und sofort tief eingefroren. Nach dieser Erstuntersuchung bei gleichzeitiger Bestimmung des Ausgangsspiegels in Serum und Prostataexprimat wurden die Probanden jeweils 2 Tage und 10 Tage nach Beginn der Medikation zur Abnahme der Kontrollwerte bestellt. 8 Tage nach Beendigung der Antibiotikaverabreichung wurde der 3. Kontrollwert bestimmt.

-
- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| (a) DERIPEN ^R | Reg.Wz.d.Fa.G.B.-SCHERING A.G. |
| (b) ORACEF ^R | Reg.Wz.d.Fa.LILLY |
| (c) MACOCYN ^R | Reg.Wz.d.Fa.MACK NACHF. |
| (d) VIBRAMYCIN ^R | Reg.Wz.d.Fa.PFIZER GmbH. |
| (e) KLINOMYCIN ^R | Reg.Wz.d.Fa.CYANAMID GmbH. |
| (f) Nr. BF - Schleicher und Schüll, | |
| Durchmesser : 1 cm | |
| Fassungsvermögen : 0,025 ml. | |

3.) Quantitative Bestimmung der Antibiotikattiter
in Serum und Prostataexprimat⁺ (2 u. 4).

1.) Herstellung eines Working Standard⁺⁺ mittels
Antibiotikaverdünnungsreihen, um bekannte anti-
biotische Standardkonzentrationen aus dem Serum
unvorbehandelter Personen zu erhalten:
So entsteht eine Ableseskala für Antibiotika-
titer (Hemmhofgröße = Abszisse, Konzentration
= Ordinate).

2.) Inkubation (2 Stunden) der gesättigten Test-
materialträger auf 15 ml DST-Agar, pH 6,0 in
Petrischalen.

Bebrütung anschließend über 18 Stunden bei 37°.

+ Als Teststämme wurden verwandt:

für KLINOMYCIN : Bac. cereus 4×10^7 Sporen pro ml Agar,

für VIBRAMYCIN, MACOCYN, ORACEF und DERIPEN :

Bac. subtilis 8000 Sporen pro ml Agar.

++ Herstellung des Standard Working : Verdünnung des kristal-
lin gelieferten Antibiotikums mit Aqua dest. bis zur Kon-
zentration 1000 µg/ml. - Verwendung des Serums von garan-
tiert antibiotikafreien Personen zur Weiterverdünnung -
Eintauchen eines Testplättchens in die jeweiligen Lösun-
gen und Umrechnung des prozentualen Anteils auf die ge-
löste Menge.

- 3.) Weiterzüchtung, Ernte, Abtötung der vegetativen Formen eines Teststammes, Keimzahlbestimmung und Einsaat von Sporen für den Untersuchungsgang.
- 4.) Vergleich der gefundenen Hemmhofwerte mit den Standardlösungen.

Bei der Auswertung der Hemmhöfe wurde folgende Einteilung angewendet :

- 0 = keine antibiotische Aktivität erkennbar,
- 1 = schwache antibiotische Aktivität erkennbar, entspricht dem Titer von $1 \mu\text{g/ml}$ (Hemmhofgröße weist auf Antibiotikamenge oberhalb der MIC von Gonokokken hin).
- 2 = mittelstark antibiotische Aktivität, entspricht dem Titer von $5 \mu\text{g/ml}$ (Hemmhofgröße oberhalb der MIC von Streptokokken).
- 3 = starke antibiotische Aktivität, entspricht dem Titer von $8 \mu\text{g/ml}$ (Hemmhofgröße weist auf Antibiotikamenge oberhalb der MIC der meisten in der Praxis vorkommenden pathogenen Erreger hin).

D. ER G E B N I S S E

Wir untersuchten 50 Männer mit chronisch rezidivierender bakterieller oder abakterieller Entzündung im Bereich der Adnexe. In 22 Fällen lag gleichzeitig eine akute Urethritis und bei 4 Kranken eine Epididymitis vor.

Das Alter der Untersuchten lag zwischen 24 und 36 Jahren.

Bei 5 Kranken waren Keime erst nach Anreicherung nachweisbar, und bei 11 Patienten blieb die Kultur steril.

Die Keimzüchtung aus dem Exprimaturin zeigte folgendes Spektrum : (Tab. 3)

Mikroorganismen	Auftreten	
	vor Medikation	nach Medikation
Staphylococcus albus	13	6
Escherichia coli	7	3
Streptococcus	6	1
Staphylococcus aureus	2	0
Klebsiella	2	2
Proteus-Gruppe	2	1
Aerobakter	1	1
Pseudomonas-Gruppe	1	1
Nach Anreicherung (2 x Staphylococcus 2 x Streptococcus 1 x Escherichia coli)	5	2
Negative Kultur	11	-
Verschiedene Keime	8	3

Tabelle 3

zeigt die Keimarten nach Züchtung aus dem Exprimaturin vor und nach Behandlung.

Abb. 1 zeigt Serum- und Prostataexprimat - (PE) Mittelwertkurven aus jeweils 10 Untersuchungen, gemessen über einen Zeitraum von 10 Tagen bei peroraler Verabreichung von A m p i c i l l i n (2 g/die) und O x y t e t r a c y c l i n (2 g/die).

Hierbei fanden sich Serum-Titer-Werte für A m p i c i l l i n um $2,6 \mu\text{g/ml}$, während sich die entsprechenden Serum-Titer-Werte von O x y t e t r a c y c l i n in Größenordnungen um $1,1 \mu\text{g/ml}$ bewegen.

Umgekehrt liegen die Verhältnisse im Prostataexprimat. So konnten hier mit A m p i c i l l i n , in der oben angegebenen Dosierung , nur Titer um $0,6 \mu\text{g/ml}$ erreicht werden, während die Durchschnittswerte für O x y t e t r a c y c l i n bei $4,6 \mu\text{g/ml}$ lagen.

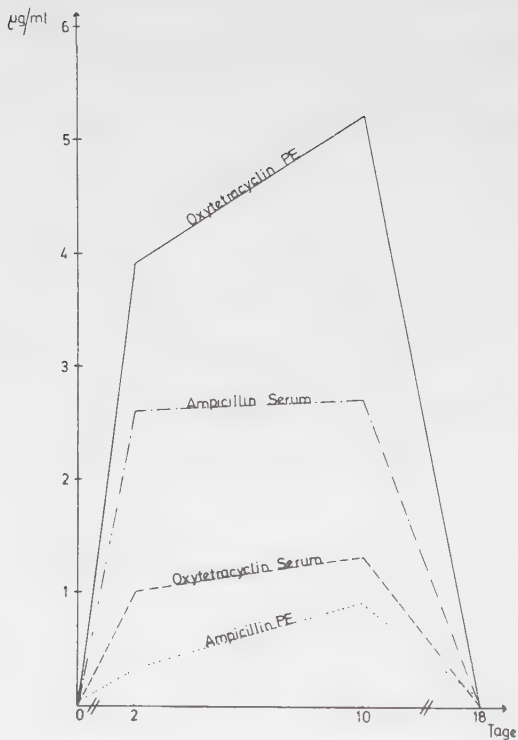


Abb. 1 : Serum-Mittelwert-Titerkurven (n=10) im Vergleich zu den Prostataexprimat-Titern bei Verabreichung von 2 g Ampicillin (DERIPEN) bzw. Oxytetracyclin (MACOCYN)/die peroral (jeweils 500 mg in 6-stündl. Abständen über 10 Tage) Kontrolluntersuchung am 18. Tag.

Abszisse: Behandlungstage

Ordinate: Titergrößen in µg/ml.

Ähnlich wie A m p i c i l l i n zeigt auch
C e p h a l e x i n hohe Serum- und niedrige
Prostataexprimat - Titer (Abb. 2).

So konnten wir hier bei einer täglichen Verab-
reichung von 8 g C e p h a l e x i n per os
Serum - Titer um 40 μ g/ml feststellen, während
die Prostataexprimat - Titer im Durchschnitt
nie 5 μ g/ml überschritten.

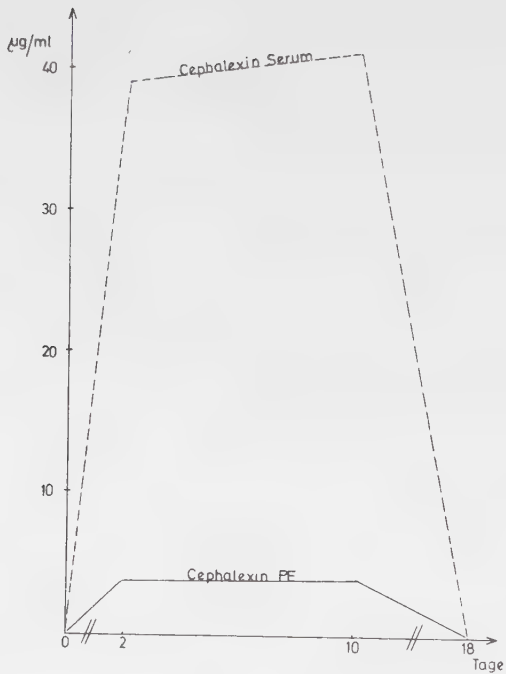


Abb. 2 : Serum- und Prostataexprimat - Mittelwert-titerkurven ($n=10$) nach Verabreichung von 8 g Cephalixin (ORACEF) /die peroral. (2 g in 6-stündl. Abständen über 10 Tage) Kontrolluntersuchung am 18. Tag.

Abszisse: Behandlungstage

Ordinate: Titergrößen in $\mu\text{g/ml}$.

Bei M i n o c y c l i n waren durchwegs höhere Prostataexprimat- als Serumtiter zu verzeichnen. Die Durchschnittswerte lagen bei einer peroralen Verabreichung von 400 mg/die im Serum bei 1,5 µg/ml und im Prostataexprimat bei 2,0 µg/ml (Abb. 3).

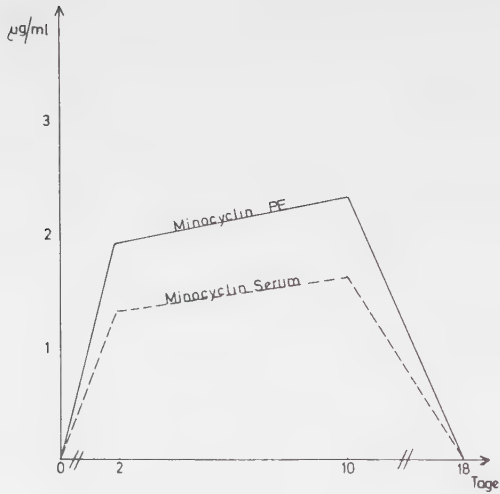


Abb. 3 : Mittelwerttiterkurven ($n=10$) im Vergleich Serum zu Prostataexprimat nach Verabreichung von 400 mg M i n o c y c l i n (KLINOMYCIN)/die peroral (2 x 200 mg jeweils in 12-stündl. Abständen über 10 Tage) Kontrolluntersuchung am 18. Tag.

Abszisse: Behandlungstage

Ordinate: Titergrößen in $\mu\text{g/ml}$.

D o x y c y c l i n zeigte zunächst höhere Prostata-exprimat-Titer und niedrige Serum-Titer, ähnlich dem M i n o c y c l i n . Bei Beendigung des Versuches am 10. Tag fanden wir jedoch höhere Serum-Werte.

(Abb. 4)

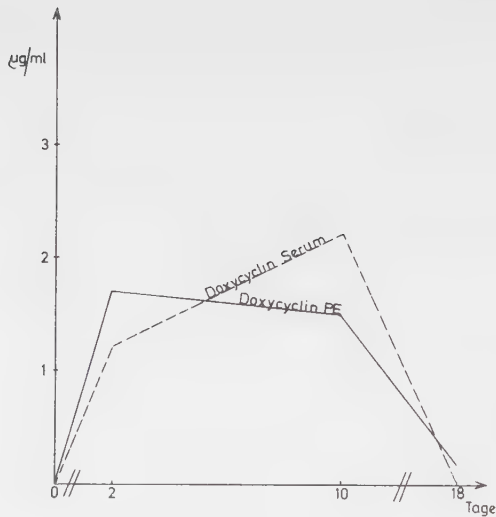


Abb. 4 : Serum- und Prostataexprimat-Mittelwerttiterkurven ($n=10$) nach Verabreichung von 200 mg D o x y - c y c l i n (VIBRAMYCIN) / die peroral (2×100 mg jeweils in 12-stündl. Abständen über 10 Tage). Kontrolluntersuchung am 18. Tag.

Abszisse: Behandlungstage

Ordinate: Titergrößen in $\mu\text{g/ml}$.

Tab. 4 zeigt vergleichend die Serum- und PE-Titer
6 Stunden nach peroraler Einnahme von 400 mg
M i n o c y c l i n / die und 200 mg D o x y c y c -
l i n / die.

Während bei der ersten Kontrolle die Serum- und PE-
Titerwerte in derselben Relation zueinander und
Größenordnung liegen, kehren sich die Verhältnisse
bei der zweiten Kontrolle in derselben Größenordnung
um. So findet sich zunächst bei M i n o c y c l i n
und D o x y c y c l i n ein Serum/PE - Quotient
von 0,7 und bei der zweiten Kontrolle nach 10 Tagen
ein Serum/PE - Quotient von 0,7 für M i n o c y c -
l i n und von 1,5 für D o x y c y c l i n .

8 Tage nach Absetzen der Medikamente finden sich
beide Substanzen lediglich im PE und zwar Titer
um 0,2 /ug/ml.

Antibiotika-Titer im Serum und Prostata-Exprimat (PE)

Titerbestimmungen 6 Std. nach peroraler Applikation
der Einzeldosis

	Serum($\mu\text{g/ml}$)	PE ($\mu\text{g/ml}$)	
<u>MINOCYCLIN</u> (400mg/die/p. o. =2x200mg/die)	0.0	0.05	Leerwert
	1.3 $\pm$ 0.35	1.9 $\pm$ 1.12	1. Kontrolle
	1.6 $\pm$ 0.37	2.3 $\pm$ 0.86	2. Kontrolle
	0.0	0.16 $\pm$ 0.19	3. Kontrolle
<u>DOXYCYCLIN</u> (200mg/die/p. o. =2x100mg/die)	0.0	0.06	Leerwert
	1.2 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.9	1. Kontrolle
	2.2 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 1.3	2. Kontrolle
	0.0	0.2 $\pm$ 0.1	3. Kontrolle

Tab. 4 gibt eine Übersicht über Mittelwerte und Standardabweichungen der Serum- bzw. Prostataexprimat-Titer des Minocyclins KLINOMYCIN und des Doxycyclins VIBRAMYCIN in jeweils zehn Fällen. Die 1. Kontrolle fand nach 2tägiger, die 2. Kontrolle nach 10tägiger Medikation statt. Die 3. Kontrolle wurde 8 Tage nach Absetzen der Antibiotika durchgeführt.

Die vergleichenden Serum- und PE-Titer nach peroraler Applikation von 2 g Oxytetracyclin, 8 g Cephalixin sowie 2 g Ampicillin pro die zeigen bei Oxytetracyclin eine allmähliche Kumulierung im Exprimat, während die Serum-Werte konstant bleiben. Bei Cephalixin und Ampicillin bleiben dagegen die Serum/Prostataexprimat - Quotienten weitgehend konstant (Tab. 5), wobei wir bei beiden letzteren, im Gegensatz zum Oxytetracyclin, nur ca. 1/10 der Titergrößen des Serums im Exprimat erhielten.

Antibiotika-Titer im Serum und Prostata-Exprimat (PE)

Titerbestimmungen 1 Std. nach peroraler Applikation der Einzeldosis

	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	PE ($\mu\text{g/ml}$)	
<u>OXYTETRACYCLIN</u> (2g/die/p. o. =4x500mg/die)	0.0	0.07	Leerwert
	1.0 ± 0.2	3.9 ± 1.8	1. Kontrolle
	1.3 ± 1.0	5.2 ± 2.3	2. Kontrolle
	0.0	0.6 ± 0.1	3. Kontrolle
<u>CEPHALEXIN</u> (8g/die/p. o. =4x2g/die)	0.0	0.07	Leerwert
	39.0 ± 5.6	3.8 ± 0.2	1. Kontrolle
	41.0 ± 4.5	3.9 ± 0.4	2. Kontrolle
	0.0	0.08 ± 0.01	3. Kontrolle
<u>AMPICILLIN</u> (2g/die/p. o. =4x500mg/die)	0.0	0.06	Leerwert
	2.6 ± 0.8	0.3 ± 0.8	1. Kontrolle
	2.7 ± 0.78	0.9 ± 0.8	2. Kontrolle
	0.0	0.09 ± 0.01	3. Kontrolle

Tab. 5 gibt eine Übersicht über Mittelwerte und Standardabweichungen der Serum- bzw. Prostataexprimat-Titer des Oxytetracyclins MACOCYN, des Cephalaxins ORACEF und des Ampicillins DERIPEN in jeweils 10 Fällen. Die 1. Kontrolle fand nach 2tägiger, die 2. Kontrolle nach 10tägiger Medikation statt. Die 3. Kontrolle wurde 8 Tage nach Absetzen der Antibiotika durchgeführt.

Bei Betrachtung der tatsächlichen Titergrößen im PE bei C e p h a l e x i n und A m p i c i l l i n, gemessen 1 Std. nach peroraler Applikation zeigt sich, daß im Einzelfall stark abweichende Titergrößen registriert werden müssen.

Antibiotika - Titer im Prostata-Exprimat
gemessen in $\mu\text{g/ml}$

1 Std. nach peroraler Einnahme von: Oracef 2000mg
Deripen 500mg

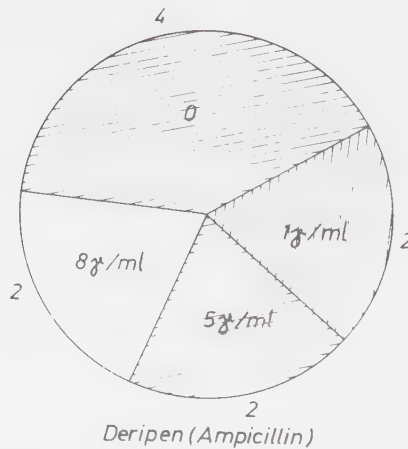
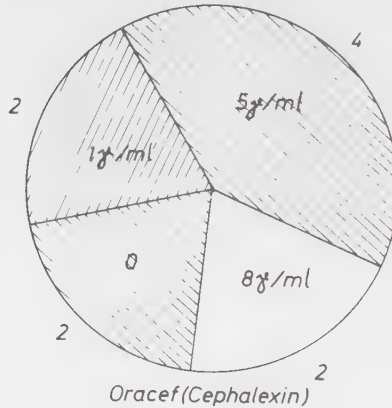
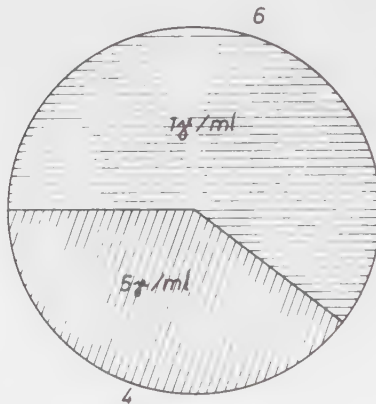


Abb. 5 : Antibiotika-Titer im Prostataexprimat, gemessen in $\mu\text{g/ml}$ eine Stunde nach peroraler Einnahme von ORACEF 2 g bzw. DERIPEN 500 mg bei insgesamt 10 Probanden.

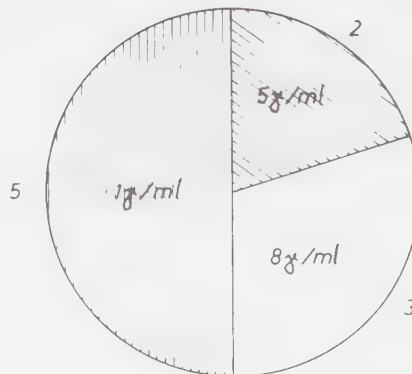
Die Prostataexprimat-Titer bei D o x y c y c l i n
(VIBRAMYCIN) zeigen weniger schwankende Einzelwerte
im Gegensatz zu O x y t e t r a c y c l i n (MACOCYN).
Bei beiden T e t r a c y c l i n - Derivaten ist
jedoch bemerkenswert, daß im PE nie Nullwerte zu
beobachten waren. (Abb. 4)

Antibiotika-Titer im Prostata-Exprimat
gemessen in $\mu\text{g/ml}$

1 Std. nach peroraler Einnahme von : Vibramycin 100 mg
Macocyn 500 mg



Vibramycin(Doxycyclin)



Macocyn(Oxytetracyclin)

Abb. 8 : Antibiotika-Titer im Prostataexprimat, gemessen in $\mu\text{g/ml}$
6 Std. nach peroraler Einnahme von VIBRAMYCIN 100 mg bzw. 1 Std.
nach peroraler Einnahme von MACOCYN 500 mg bei jeweils 10 Probanden.

N E B E N W I R K U N G E N

Drei der mit ORACEF und zwei mit DERIPEN behandelten Patienten klagten während der Medikation über gastro-intestinale Beschwerden mit Erbrechen, Diarrhöen und Übelkeit.

Bei einem dieser mit ORACEF behandelten Patienten waren keine Titer im Prostataexprimat und Serum nachweisbar, so daß er aus dem Versuch ausschied und durch einen anderen Probanden ersetzt wurde. Die anderen zeigten keine grobe Abweichung vom Mittelwert der Antibiotika-Titer der übrigen Patienten und wurden daher im Versuch belassen.

E. D I S K U S S I O N

Die Mikroorganismen, meist gramnegative Enterobakterien, besiedeln gewöhnlich von der hinteren Urethra aus die Lumina der Prostataacini. Antibakteriell wirksame Substanzen müssen dagegen vom Blutplasma durch die Drüsenepithelmembranen in die Epithelzellen gelangen, von wo sie in die Acinuslumina ausgeschieden werden.

Die meisten antibakteriellen Substanzen erfüllen nicht die eingangs erörterten Kriterien, die zur Membrandiffusion des Prostataepithels erforderlich sind.

Es ergibt sich somit, daß Bakterien trotz antibiotischer Therapie in den Lumina der Prostataacini zu finden sind. Hierbei sei darauf hingewiesen, daß die Prostata das einzige Organ im menschlichen Körper ist, das infektiöse Mikroorganismen außerhalb des entzündlichen Geschehens auf der exkretorischen Seite seiner Membranen beherbergt und diese bei Fehlen antimikrobieller Aktivitäten kanalikulär in benachbarte Organe (Urethra, Epididymis) streut (7).

Wie aus den theoretischen Überlegungen zur Diffusion an Prostataepithelien hervorgeht, wäre eine lipidlösliche Base mit einer Dissoziationskonstanten über 8,6 zur Anreicherung im Prostatasekret nötig.

Die getesteten Antibiotika weisen aber nur pKa-Werte von 6,6 - 8,0 auf. Setzt man diese und die gefundenen Plasmakonzentrationen in die HENDERSON-HASSELBALCHsche Gleichung ein, müßten sich folgende Antibiotika-Titer im Prostatexprimat ergeben :

C e p h a l e x i n 10,21 µg/ml,
A m p i c i l l i n 0,64 µg/ml,
O x y t e t r a c y c l i n 8,87 µg/ml,
M i n o c y c l i n 7,80 µg/ml,
D o x y c y c l i n 7,2 µg/ml.

Während die A m p i c i l l i n - und C e p h a l e x i n - titer annähernd den errechneten Werten entsprechen (Tab. 5), weisen T e t r a c y c l i n e im gemessenen Ergebnis geringere Titer auf.

(M i n o c y c l i n 2,3 µg/ml,
D o x y c y c l i n 1,7 µg/ml,
O x y t e t r a c y c l i n 3,9 - 5,2 µg/ml).

Die auf fehlende Exprimattiter in 4 Fällen zurückzuführenden Mittelwerte bei DERIPEN stimmen mit den Untersuchungen von STAMEY überein, nach denen nicht-lipoidlösliche Substanzen die Drüsenepithelmembran nicht durchdringen können. Sie werden nicht in die Lumina der Prostataacini ausgeschieden.

Dem widersprechend fanden sich jedoch in den übrigen sechs Fällen DERIPEN-titer im Prostataexprimat zwischen 1 und 8 $\mu\text{g/ml}$, ein Titerbereich, der die meisten grampositiven sowie gramnegativen Keime erfaßt.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß sich das sog. Prostataexprimat aus Sekreten der Urethra, evtl. geringen Urinmengen, vor allem wenn der Untersuchte unmittelbar vor der Exprimatgewinnung urinierte, Sekreten der Bläschendrüsen und der Prostata zusammensetzt.

Da Ampicillin erfahrungsgemäß sehr hohe Urinspiegel macht, wären Fehlbestimmungen durchaus denkbar. Andererseits ist jedoch zu bedenken, daß die Untersuchungen von STAMEY bei nicht entzündlich veränderten Prostatae von Hunden durchgeführt wurden.

Es ist bekannt, daß sich bei Entzündungen die Permeabilitätsverhältnisse der Zellmembranen im Sinne einer vermehrten Durchlässigkeit hydrophiler Substanzen ändern. Allein diese Tatsache könnte die nachgewiesenen Titer von DERIPEN und ORACEF im Prostataexprimat bei Prostatitis erklären.

Die höheren Titer von ORACEF, verglichen mit den DERIPEN-Titern, sind offensichtlich auf das höhere Konzentrationsgefälle Plasma zu Prostatasekret zurückzuführen, evtl. auch auf die geringere Wasserlöslichkeit sowie Proteinbindung von ORACEF. Bedeutend höhere SERUM- als Exprimat Spiegel unterstreichen den Ion-trapping-Effekt auf Plasmaseite dieser beiden Substanzen. (Abb. 1 und 2, Tab. 5)

Anders die relativ konstanten, hohen Konzentrationen der T e t r a c y c l i n e im Prostataexprimat : dies ist durch die Lipophilie dieser Antibiotika zu erklären. Die gefundenen Werte überschreiten die nach der HENDERSON-HASSELBALCHSchen Gleichung errechneten Werte (6,41 - 7,80 µg/ml) nicht. Trotz zum Teil guter Lipoidlöslichkeit weist nämlich keine der Substanzen den erforderlichen pKa von 8,6 auf.

Da andererseits die oben erwähnten Titergrößen von DERIPEN sowie teilweise auch von ORACEF den errechneten Werten für lipoidlösliche Substanzen (siehe Tab.5) entsprechen würden, kann ein aktiver Sekretionsmechanismus der Drüsenepithelzellen der Prostata für nicht-lipoidlösliche Substanzen nicht ausgeschlossen werden.

Die bereits diskutierte mögliche Verfälschung der Antibiotikattiter im Prostataexprimat durch entsprechend hohe Urinkonzentrationen der einzelnen Substanzen ist unwahrscheinlich, da sich sonst bei gleicher Methodik keine Nullwerte (Abb. 3) ergeben hätten.

Abb. 8 zeigt, daß in keinem Fall nach T e t r a - c y c l i n - verabreichung Nullwerte zu sehen waren, was eine gute Übereinstimmung mit den theoretischen Überlegungen bedeutet und ebenfalls gegen eine Verfälschung der Prostataexprimattiter durch Urinantibiotikattiter spricht.

Abb. 4, 6 und 7 bestätigen dies außerdem durch die korrespondierende Serum/Sekret-Relation (Ion-trapping auf Prostataseite).

Aus dem Geschilderten folgt :

- a.) Auch weniger oder nicht lipophile Substanzen können im Prostataexprimat nachgewiesen werden und Titerhöhen erreichen, die die üblicherweise vorkommenden Keime vernichten können. Trotzdem sollten diese antibakteriellen Substanzen primär bei entzündlichen Erkrankungen der Prostata nicht angewandt werden, da im Einzelfall keine Garantie für entsprechend antibakteriell wirksame Titer gegeben ist.

- b.) Zur Behandlung einer Prostatitis sollten antibakterielle Substanzen mit einem pK von 8,6 oder höher bei gleichzeitiger Lipoidlöslichkeit verwendet werden, da nur dadurch konstante antibakterielle Titer im Prostataexprimat aufrecht erhalten werden können. Auf Grund unserer Untersuchungen scheinen das O x y t e t r a c y c l i n MACOCYN, das D o x y c y c l i n VIERAMYCIN und das M i n o c y c l i n KLINOMYCIN für die Prostatistherapie geeignet, da sie weitgehend die erforderlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften besitzen, die die notwendigen Konzentrationen eines Antibiotikums im Prostatasekret garantieren.

F. ZUSAMMENFASSUNG

In 50 Fällen von chronisch-rezidivierender Prostatourethritis wurden die Serum- und Ejakulattiter von folgenden Antibiotika untersucht : A m p i c i l l i n , C e p h a l e x i n , O x y t e t r a c y c l i n , D o x y c y c l i n und K l i n o m y c i n .

Hierbei waren bei 30 mit den Tetracyclinderivaten behandelten Männern konstante Titer im Prostataexprimat nachweisbar. Die Serumtiter lagen zum Teil beträchtlich tiefer.

A m p i c i l l i n zeigte bei 4 Patienten keine, bei 6 weiteren im Vergleich zum Serum geringe Konzentration im Prostataexprimat.

Die C e p h a l e x i n - titer im Prostataexprimat waren im Vergleich zum Serum ebenfalls sehr niedrig.

Diese Ergebnisse sind gut mit den theoretischen Grundlagen der Pharmakokinetik und der tierexperimentellen Untersuchungen verschiedener Autoren vereinbar.

G. S C H R I F T T U M

- 1.) BORSKI A.A., E.J.PULASKI, J.C.KIMBROUGH,
FUSILLO : Prostatic fluid, semen and prostatic tissue concentrations of the major antibiotics following intravenous administration,
4. Antibiotics and Chemotherapy 8, 910-912 (1954)
- 2.) GROVE D.C., W.A. RANDALL :
Assay Methods of Antibiotics, Med.Emc.Inc.
New York 1955.
- 3.) JACOBS, M.H. : Some aspects of cell permeability to weak electrolytes. Symp. Quant. Biol.,
Cold Spring Harbor, 8, 30, (1940).
- 4.) KLEIN P. : Bakt. Grundlagen d. Chemoth. Laborat. Praxis, Springer (1957).
- 5.) LEE C.C., J.R.ARMSTRONG, F.E.COOK :
The passage of 15 commonly used antimicrobial drugs into seminal fluids of normal subjects.
16. Chemotherapy. Antibiotics/214.

- 6.) MANN, T. : Biochemistry of Semen and of the Male Reproductive Tract. London : METHUEN and Co., Ltd., 42 (1964).
- 7.) MEARES E.M., T.A.STAMEY : Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest. Urol., 5, 492, (1968).
- 8.) SCHATTEN W.E., J.PERSKY, : Aureomycin therapy of chronic prostatitis, Surg., Gynec. and Obst. 98, 40-44 (1954).
- 9.) SHORE, P.A., B.B.BRODIE, C.A.M.THOBEN : The gastric secretion of drugs : a pH partition hypothesis. J. Pharmacol. Exp. Therap., 119, 361-362 (1957).
- 10.) STAMEY T.A., E.M.MEARES,Jr., D.G.WINNINGHAM : Chronic Bacterial Prostatitis and the diffusion of drugs into Prostatic Fluid. The Journal of Urology, Baltimore 103, 187-194, (1970).

- 11.) "Strukturelemente und physikochemische Grundlagen der Zelle"

Vorlesungsskriptum des Physiolog. Institutes
München, Nov. 1969.

- 12.) WEISS, P.J., M.L.ANDREW, W.W.WRIGHT :

Studies on the movement of antibiotics across
the dog urinary bladder.

Antibiotic Chemother., 7, 374-375 (1957).

Es ist mir eine besondere Ehre, Herrn Professor
Dr. med. E. SCHMIEDT für die Übernahme des
Referates danken zu dürfen.

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung
von Herrn Privatdozent Dr. med. A. HOFSTETTER
und wurde ausgeführt in der Urologischen Uni-
versitätsklinik München. Für die stets freund-
liche Unterstützung bei der Durchführung der
Arbeit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med.
A. HOFSTETTER herzlich danken.

Ferner bin ich Herrn Chefarzt Dr. med. A. SCHMIEDEL
vom Städt. Krankenhaus München-Harlaching sowie
der med. techn. Assistentin Frä. L. PLUNIEN für
die labortechnische Auswertung sehr zu Dank ver-
pflichtet.

LEBENS LAUF

Am 26. September 1948 wurde ich als Sohn des Majors Dr. phil. Theodor Schwab und seiner Ehefrau Irene, geb. Kupka, in Reischach/Krs. Altötting geboren.

Von September 1954 bis Juli 1959 war ich Schüler der Volksschule an der Senftenauerstraße in München. Von 1959 - 66 besuchte ich 7 Klassen des humanistischen Ludwigsgymnasiums in München und erwarb nach einjährigem Austausch YOUTH FOR UNDERSTANDING die amerikanische Hochschulreife von Juni 1967/Blackford-High, San José, Californien. Im Juli 1968 legte ich die Reifeprüfung im Ludwigsgymnasium in München ab.

Seit Wintersemester 1968/69 studiere ich Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Sommersemester 1969 unterzog ich mich der naturwissenschaftlichen, im Wintersemester 1970/71 der ärztlichen Vorprüfung. Die ärztliche Prüfung legte ich am 20. Juni 1974 ab. Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der I. Chirurgischen Klinik im Stadtkrankenhaus Augsburg.

